

Применение гозерелина ацетата в сочетании с лучевой терапией при лечении рака предстательной железы

Mask Roach III & Alejandra Izaguirre

Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, UCSF Comprehensive Cancer Center,
1600 Divisadero Street, Suite H1031, San Francisco, California 94143-1708, USA
Expert Opin Pharmacother 2007;8(2):257–64

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) характеризуется наиболее высокой заболеваемостью (за исключением рака кожи) и смертностью среди злокачественных опухолей у мужчин. В США число выявленных случаев РПЖ в 2006 г. достигло 234 000, а смертельных исходов – 27 350 [1]. На основании этих показателей каждый третий случай злокачественной опухоли у мужчин представлен РПЖ. С 1994 по 2002 г. наблюдалось снижение смертности от РПЖ на 4%. Число летальных исходов сократилось с 34 902 случаев в 1994 г. до 7552 смертей ежегодно. Чем же объясняется наблюдаемая тенденция изменения частоты летальности от РПЖ? Рутинное использование уровня простат-специфического антигена (ПСА) не было внедрено до начала 90-х гг., и больные с ранними стадиями РПЖ могли прожить длительное время (10–20 лет) даже без лечения. Следовательно, снижение летальности не может быть вызвано применением скрининговых методов диагностики [2, 3] и скорее всего связано с уменьшением смертности среди больных местно-распространенным РПЖ и РПЖ высокого риска. Наиболее вероятная причина снижения летальности от РПЖ – раннее применение препаратов класса лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), в частности гозерелина ацетата (ГА).

Клиническая эффективность:

рандомизированные исследования III фазы по применению максимальной андрогенной блокады и лучевой терапии

В большинстве исследований, выявивших преимущество применения максимальной андрогенной блокады (МAB) у больных местно-распространенным РПЖ, лечение проводили в сочетании с лучевой терапией (ЛТ). В табл. 1 суммированы результаты клинических исследований (включая обновленную информацию об исследованиях,

опубликованных с 1995 по 1999 гг.). В целом, в рамках этих исследований более чем 6000 пациентов было проведено лечение и свыше 90% больных получали ГА в качестве МAB.

Во всех завершенных проспективных рандомизированных исследованиях, в том числе в испытаниях 85–31 и 92–02 RTOG (Онкологическая группа по изучению ЛТ), EORTC (Европейская организация по исследованию и лечению рака) и Шведском исследовании, было продемонстрировано, что длительное применение адъювантной ГТ улучшило выживаемость больных группы высокого риска при сочетании ее с ЛТ [5, 7, 13, 14]. У этих пациентов отмечены местная распространенность процесса (стадии T2c–T3), наличие высоких показателей по шкале Глисона (7–10) и высокий уровень ПСА (> 20 нг/мл), у значительного числа больных также определялись пораженные лимфоузлы. Результаты данных 4 работ согласуются с выводами метааналитического изучения исследований RTOG: выявлено повышение общей выживаемости на 20% при длительном применении адъювантной ГТ в сочетании с ЛТ у больных группы высокого риска [15]. Метаанализ также показал отсутствие преимуществ применения ГТ в группе низкого риска.

У пациентов группы умеренного риска роль ГТ изучается. В каждом из 3 исследований по сравнению ЛТ в монотерапии и сочетания ЛТ с коротким курсом неадъювантной ГТ наблюдали худшие результаты у больных, получивших только ЛТ [9, 12, 16]. Несмотря на разнообразие дизайнов исследований и определений ПСА-рецидивов, существуют доказательства большей эффективности использования неадъювантной ГТ в группе умеренного риска, согласно всем опубликованным рандомизированным исследованиям, в которых применяли общепринятые дозы и методики ЛТ. Нет данных, подтверждающих, что при-

Таблица 1. *Использование ГА в сочетании с ЛТ или хирургическим лечением у мужчин с клинически локализованным РПЖ*

Автор	Дизайн исследования	Тип МАБ	Комментарии
Pilepich (2001) [4]	456 пациентов с T2–4N0 стадией; ЛТ ± ГТ* (2 мес до + 2 мес в течение ЛТ)	Отсутствие терапии в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ	Преимущество в выживаемости для пациентов с GS** < 7, получавших ГА + ЛТ
Bolla (2002) [5]	415 пациентов с T3–4N0 стадией; ЛТ ± ГТ в течение 3 лет, начиная с первого дня ЛТ	Отсутствие терапии в сравнении с адъювантной ГТ	Преимущество в выживаемости при добавлении длительного курса ГА + ЛТ
Roach (2003) [6]***	1323 пациента с T1–4 стадией; ПСА < 100, ЛТ тазовой области + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (4 мес) или ЛТ предстательной железы + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (4 мес) или ЛТ тазовой области + адъювантная ГТ (4 мес) или ЛТ предстательной железы + адъювантная ГТ (4 мес)	Неoadъювантная и сопутствующая ГТ в сравнении с адъювантной ГТ	Преимущество в выживаемости без прогрессирования при добавлении ЛТ на лимфоузлы тазовой области в комбинации с неoadъювантной и сопутствующей ГТ – ЛГРГ (ГА в 75%)*
Hanks (2003) [7]	1554 пациентов с T2C–4 стадией; ПСА < 150, ЛТ + ГТ (4 мес: 2 мес до + 2 мес в течение ЛТ) ± 2 года адъювантной ГТ	Неoadъювантная и сопутствующая ГТ в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ + адъювантная ГТ	Преимущество в выживаемости, связанной с заболеванием, и общей выживаемости – для пациентов с GS 8–10, получавших длительный курс ГА + ЛТ
Laverdeire (2004) [8]	Исследование 1: 161 пациент с T2–3 стадией; ЛТ или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (3 мес) или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (5 мес) + адъювантная ГТ (5 мес) Исследование 2: 296 пациентов с T2–3 стадией; ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (5 мес) или ЛТ неoadъювантная и сопутствующая ГТ (5 мес) + адъювантная ГТ (5 мес)	Отсутствие терапии в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ + адъювантная ГТ Неoadъювантная и сопутствующая ГТ ± адъювантная ГТ	Лучшие показатели ПСА при добавлении ГА по сравнению с ЛТ в монорежиме В другом случае различий нет
D'Amico (2004) [9]	206 пациентов с T1b–2b стадией; ПСА 10–40, GS 7–10 3-мерная конформальная ЛТ или 3-мерная конформальная ЛТ + ГТ (2 мес до, в течение и после ЛТ)	Отсутствие терапии в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ + адъювантная ГТ	Преимущество общей выживаемости при использовании ЛГРГ-препаратов (включая ГА) + ЛТ
Crook (2004) [10]	378 пациентов с T1C–4N0 стадией; ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (8 мес) или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (3 мес)	Неoadъювантная и сопутствующая ГТ	Нет различий в уровне ПСА при контроле в течение 3 мес по сравнению с 8 мес применения ГА + ЛТ
Pilepich (2005) [11]	977 пациентов с T3 или N1 стадией; ЛТ ± адъювантная ГТ	Адъювантная ГТ	Преимущество общей выживаемости и выживаемости, связанной с заболеванием, при добавлении длительного курса ГА + ЛТ по сравнению с использованием ЛТ в монорежиме
Denham (2005) [12]	818 пациентов с T2–4 стадией; ЛТ или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (3 мес) или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (6 мес)	Отсутствие терапии в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ	Использование курса ГА (6 мес) ассоциировано с улучшением выживаемости, связанной с заболеванием, по сравнению с использованием ЛТ в монорежиме

*ГТ – гормональная терапия. **GS – шкала Глисона. ***Были использованы ГА и лепролида ацетат.

менение неoadъювантной ГТ эффективно у больных группы умеренного риска при использовании эскалации дозы ЛТ и направляющих технологий, таких как трехмерная конформационная ЛТ или ЛТ с модуляцией интенсивности.

Безопасность и переносимость

В клинических исследованиях отмечена относительно удовлетворительная переносимость ГА. Побочные эффекты редко достигали высокой степени выраженности, обуславливающей прекращение лечения.

Побочные эффекты, наблюдаемые у больных, участвовавших в контролируемых клинических исследованиях по сравнению эффективности применения ГА и орхиэктомии, описаны в табл. 2 [17].

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (более 5%) приведены в табл. 3.

Выводы

В литературе опубликовано много данных, свидетельствующих о достоверном улучшении безрецидивной и общей выживаемости при использовании ГА в сочетании с дистанционной ЛТ у больных РПЖ группы высокого риска.

Уменьшение смертности от РПЖ на 4% вероятнее всего объясняется ранним началом применения МАБ. Значение ПСА-скрининга в этом отношении сомнительно. Из 11 рандомизированных исследований III фазы, продемонстрировавших эффективность использования МАБ при лечении больных РПЖ с клинически локализованным процессом, в 10 был назначен ГА.

Таблица 2. Побочные эффекты при применении ГА и орхиэктомии для лечения больных РПЖ

Побочный эффект	ГА (n=242)	Орхиэктомия (n=254)
Горячие приливы	62	53
Сексуальная дисфункция	21	15
Снижение эрекции	18	16
Симптомы блокады мочевого тракта	13	8
Летаргия	8	4
Боли	8	3
Отек	7	8
Инфекция верхних дыхательных путей	7	2
Сыпь	6	1
Потоотделение	6	4
Анорексия	5	2
Хронические обструктивные заболевания легких	5	3
Сердечные нарушения	5	1
Головокружение	5	4
Бессонница	5	1
Тошнота	5	2
Осложнения хирургического лечения	0	18

Примечание. Здесь и в табл. 3 представлен процент больных.

Таблица 3. Острые и поздние лучевые реакции

Показатель	Флутамид + ГА + ЛТ (n=231)	ЛТ в монорежиме (n=235)
Острые лучевые реакции		
Прямая кишка/толстая кишка	80	76
Мочевой пузырь	58	60
Кожа	37	37
Поздние лучевые реакции		
Диарея	36	40
Цистит	16	16
Ректальные кровотечения	14	20
Проктит	8	8
Гематурия	7	12

Литература

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
2. Albertsen P.C., Hanley J.A., Gleason D.F., Barry M.J. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975–80.
3. Johansson J.E., Andren O., Andersson S.O. et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713–9.
4. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243–52.
5. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a Phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103–6.
6. Roach M. III, Desilvio M., Lawton C. et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *Clin Oncol* 2003;21:1904–11.
7. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *Clin Oncol* 2003;21:3972–8.
8. Laverdiere J., Gomez J.L., Cusan L. et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247–52.
9. D'Amico A.V., Manola J., Loffredo M. et al. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821–7.
10. Crook J., Ludgate C., Malone S. et al. Report of a multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 months versus 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15–23.
11. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of Phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285–90.
12. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841–50.
13. Pilepich M.V., Caplan R., Byhardt R.W. et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *Clin Oncol* 1997;15:1013–21.
14. Granfors T., Modig H., Damber J.E., Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *Urology* 1998;159:2030–4.
15. Roach M., Lu J., Pilepich M.V. et al. Predicting long term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:617–27.
16. Laverdiere J., Nabid A., De Bedoya L.D. et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *Urology* 2004;171:1137–40.
17. Physicians' Desk Reference, 60th edn. Thomson P.D.R., Montvale N.J.; 2006:709–14.